

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : To Be Determined Confirmation No. : To Be Determined
Applicant : Bernd SUNDERMANN, et al.
Filed :
TC/A.U. : To Be Determined
Examiner : To Be Determined
Docket No. : 029310.53136US
Customer No. : 23911
Title : Substituted 4-Aminocyclohexanols

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

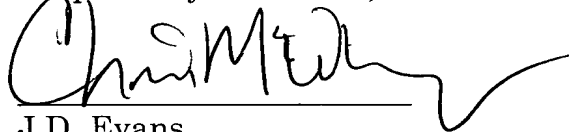
Director of the USPTO
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 35 636.6, filed in Federal Republic of Germany on July 17, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,



J.D. Evans
Reg. No. 26,269

Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

Date: January 16, 2004

JDE/CTM/lw

298603

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

101 35 636.6

Anmeldetag:

17. Juli 2001

Anmelder/Inhaber:

Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung:

Substituierte 4-Aminocyclohexanole

IPC:

C 07 C, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schmidt C.

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eig. nes. Z. 1. chen G 3040)

5

Substituierte 4-Aminocyclohexanole

10 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanole, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten 4-Aminocyclohexanolen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung diverser Indikationen, insbesondere von Schmerz.

15 Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1 (Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist (Mollereau et al., FEBS Letters, 341, 1994, S. 33-38, Darland et al., Trends in Neurosciences, 21, 1998, S. 215-221). Das Peptid ist durch eine hohe Affinität, mit einem K_D -Wert von annähernd 56 pM (Ardati et al., Mol. Pharmacol. 51, S. 816-824), und durch eine hohe Selektivität für den ORL1-Rezeptor gekennzeichnet. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

25 Auch auf der zellulären Ebene sind funktionelle Ähnlichkeiten der μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren mit dem ORL1-Rezeptor in Bezug auf die Aktivierung des Kalium-Kanals (Matthes et al., Mol. Pharmacol. 50, 1996, S. 447-450; Vaughan et al., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, S. 1609-1611) und der Inhibierung der L-, N- und P/Q-Typ-Kalzium-Kanäle vorhanden (Conner et al., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, S. 205-207; 30 Knoflach et al., J. Neuroscience 16, 1996, S. 6657-6664).

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Rein-scheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794; Hara et al., Br. J. Pharmacol. 121,

1997, S. 401-408). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., *Neurosci. Letters* 214, 1996, S131-134; sowie *Neuroscience* 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997, 14854-14858).

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekalen Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin hemmt die Aktivität Kainat- oder Glutamat-stimulierter Hinterwurzelganglienneuronen (Shu et al., *Neuropeptides*, 32, 1998, 567-571) oder Glutamat-stimulierter Rückenmarksneuronen (Faber et al., *Br. J. Pharmacol.*, 119, 1996, S. 189-190); es wirkt antinociceptiv im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., *Neurosci. Lett.*, 223, 1997, 113-116), im Flexor-Reflex-Modell in der Ratte (Xu et al., *NeuroReport*, 7, 1996, 2092-2094) und im Formalin-Test an der Ratte (Yamamoto et al., *Neuroscience*, 81, 1997, S. 249-254). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen werden (Yamamoto und Nozaki-Taguchi, *Anesthesiology*, 87, 1997), die insofern besonders interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, *J. Neurosci.*, 18, 1998, S. 9685-9694).

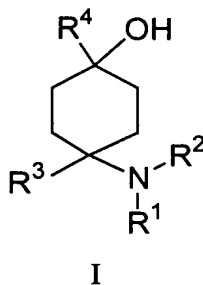
Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Sandin et al., *Eur. J. Neurosci.*, 9, 1997, S. 194-197; Manabe et al., *Nature*, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., *EMBO J.*, 16, 1997, S. 1858-1864), Nahrungsaufnahme (Pomonis et al., *NeuroReport*, 8, 1996, S. 369-371), Regulation des Blutdruckes (Gumusel et al., *Life Sci.*, 60, 1997, S. 141-145; Campion und Kadowitz, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 1997, S. 309-312), Epilepsie (Gutiérrez et al., Abstract 536.18, *Society for Neuroscience*, Vol 24, 28th Ann. Meeting, Los Angeles, November 7.-12, 1998) und Diurese (Kapista et al., *Life Sciences*, 60, 1997, PL 15-21). In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (*Br. J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder

mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugerscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Morphinen, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-
5 Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations
10 Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an
15 den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem
20 Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher nachfolgend als Substanzgruppe A bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß der allgemeinen Formel I,
25



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

25

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷ mit Y = H₂,

30

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-CH_2-CH_2$ -Phenyl,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Verbindungsgruppen zeigen hervorragende Bindung an den ORL1-Rezeptor.

Verbindungen, die eine gewisse entfernte strukturelle Verwandtschaft mit den hier vorgeschlagenen Verbindungen zeigen, sind aus folgenden Schriften bekannt:

- Der DE-OS-28 39 891 bzw. dem parallelen US-Patent US 4,366,172 (Lednicer et al.). Darin werden die genannten Verbindungen als analgetisch wirksam beschrieben, ohne daß Bezug auf den ORL1-Rezeptor genommen wird.
- Den parallelen Artikeln:
 - D. Lednicer und P.F. von Voightlander, J. Med. Chem. 1979, 22, 1157,
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1980, 23, 424, und
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 404,
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 340,
 - P.F. VonVoightlander, D. Lednicer, R.A. Lewis und D.D. Gay, „Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists“, Proc. Int.

Narc. Res. Club Conf. (1980), Meeting Date 1979, Way E. Long (Ed),
Publisher: Pergamon, Elmsford, N.Y. International, Pergamon, 1980, 17-21,

- Kamenka et al., EurJ.Med.Chem.Chim.Ther.; FR; 19;3;1984;255-260 und
- Rao M.N.A. und Rao S.C. Indian Drugs, 1985, 22 (5), 252-257.

Generisch fällt auch das US-Patent US 5,304,479 von Lin et al. in den Verwandtschaftsbereich der beanspruchten Verbindungen. Gegebenenfalls sind daher auch Verbindungen vom Stoffschutz ausgenommen, (Disclaimer-Gruppe 3) bei denen R^3 unsubstituiertes Phenyl ist, R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ mit $\text{Y} = \text{H}_2$, $\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und $\text{R}^7 = \text{H}$ und die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten. Unter bestimmten Umständen könnten auch Verbindungen vom Stoffschutz ausgenommen sein (Disclaimer-Gruppe 4), bei denen R^3 unsubstituiertes Phenyl ist, die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten und R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S , $\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, oder C(O)O-C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; und $\text{R}^7 = \text{H}$.

Es kann unter bestimmten Umständen bevorzugt sein, wenn die vom Schutz ausgenommenen Verbindungen der Disclaimer-Gruppe 1 (s.o.) etwas weiter gefaßt werden und der Disclaimer entsprechend lautet:

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1a) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Phenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$, C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = H$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1b) wenn $R^3 = \text{Phenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, ist und $R^4 = C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$, C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = H$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1c) wenn $R^3 = \text{Phenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, ist und $R^4 = \text{Heteroaryl}$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = \text{H, C}_{1-5}\text{-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder}$

$R^7 = \text{H, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,}$

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1d) wenn $R^3 = \text{Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und } R^4 = \text{Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder } -\text{CHR}^6\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ oder } -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$R^6 = \text{H, C}_{1-5}\text{-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder}$

$R^7 = \text{H, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,}$

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1e) wenn $R^3 = \text{Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und } R^4 = \text{Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder } -\text{CHR}^6\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ oder } -\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$R^6 = \text{H, C}_{1-7}\text{-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder}$

$R^7 = \text{H, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,}$

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1f) wenn $R^3 = \text{Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und } R^4 = \text{Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, oder } -\text{CHR}^6\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C(Y)R}^7, -\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7, -\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ oder } -\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ mit } Y = \text{H}_2,$
 $R^6 = \text{H, C}_{1-7}\text{-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder}$
 $R^7 = \text{H, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,}$

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1g) wenn $R^3 = \text{Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und } R^4 = \text{Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder } -\text{CHR}^6\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7, -\text{C(Y)R}^7, -\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7, -\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ oder } -\text{C(Y)-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7 \text{ mit } Y = \text{H}_2,$
 $R^6 = \text{H, C}_{1-7}\text{-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder}$
 $R^7 = \text{H, C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,}$

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ sind,

mit der Maßgabe, daß,

- 5 ▪ (Disclaimer-Gruppe 1h) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

10 R^6 = H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R^7 = H, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

15 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- 20 ▪ (Disclaimer-Gruppe 1j) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

25 R^6 = H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R^7 = H, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

30 R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- 5
- (Disclaimer-Gruppe 1k) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

10 $\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

15 mit der Maßgabe, daß,

- 20
- (Disclaimer-Gruppe 1l) wenn R^3 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

25 $\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

30 mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1m) wenn R^3 = Aryl oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Aryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils

substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1n) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Aryl}$ oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1o) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Aryl}$, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, -

$\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $\text{-CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, -C(Y)R^7 , $\text{-C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind,

oder

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1p) wenn $\text{R}^3 = \text{Aryl}$ oder Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, ist und $\text{R}^4 = \text{Aryl}$, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, oder $\text{-CHR}^6\text{R}^7$, $\text{-CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $\text{-CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $\text{-CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, -C(Y)R^7 , $\text{-C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $\text{-C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$\text{R}^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heteroaryl oder Aryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-8} -Alkyl sind.

Es kann unter bestimmten Umständen bevorzugt sein, wenn die vom Schutz ausgenommenen Verbindungen der Disclaimer-Gruppe 2 (s.o.) etwas weiter gefaßt werden und der Disclaimer entsprechend lautet:

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2a) wenn R^3 = Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Phenyl}$,

5 die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten,

mit der Maßgabe, daß,

- 10
- (Disclaimer-Gruppe 2b) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Aryl}$,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten,

15

mit der Maßgabe, daß,

- 20
- (Disclaimer-Gruppe 2c) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$\text{R}^6 = \text{H}$ und

R^7 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

25

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten,

mit der Maßgabe, daß,

- 30
- (Disclaimer-Gruppe 2d) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$ und

$R^7 = \text{Phenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2e) wenn $R^3 = \text{Thiophenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$

und

$R^7 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2f) wenn $R^3 = \text{Thiophenyl}$, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = H_2$,

$R^6 = H$ oder C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, und

$R^7 = \text{Aryl}$, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2g) wenn R^3 = Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

R^6 = H oder C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, und

R^7 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden,

oder

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2h) wenn R^3 = Heteroaryl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

R^6 = H oder C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, und

R^7 = Aryl, substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C_{1-2} -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C_{1-3} -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C_{1-4} -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C_{1-5} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-

oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff $(CH_2)_{3-6}$ ist $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, unter $(CH_2)_{1-4}$ ist $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, etc.

- 5 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

10

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielfhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle

- 15 Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

- 20 Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

25

Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

30

die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese

Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste R^{23} und R^{24} bedeuten zusammen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,

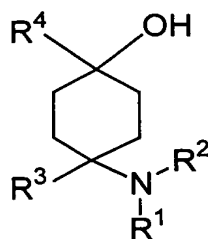
5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$, und

der Rest R^{25} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes von Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1b6- benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6- Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes von Kationen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch NH_4^+ , insbesondere aber

(Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe B
5 bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und
10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils
gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,
15 jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder
über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder
Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert;

20 R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6$ -
25 CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})$ -
 CH_2R^7 , $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-
C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

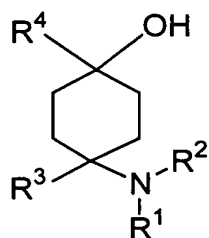
mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl

die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅
bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe C bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $Y = H_2$,

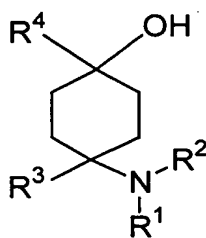
$R^6 = H$, C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = H$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe D bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R^9 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

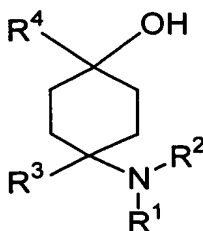
mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = -CH₂-CH₂-Phenyl

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe E bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

20

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

30

mit Y = H₂,

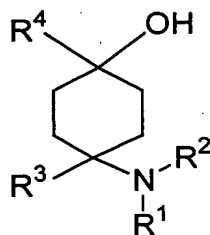
$R^6 = \text{H}, \text{C}_{1-5}\text{-Alkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = \text{H}, \text{Cycloalkyl}$ oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander $\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl}$ sind,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe F bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H ; $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über $\text{C}_{1-3}\text{-Alkylen}$ gebundenem Aryl, $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O- C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

$-\text{C(O)-NH-}$, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ oder $-\text{S(O)}_2\text{-}$

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

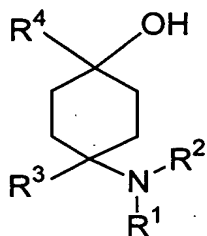
in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10



Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe G bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

15



I

, worin



R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

20

25

R³ ausgewählt ist aus Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

5

mit $Y = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

10

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O- C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

und mit R^7 ausgewählt aus

H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

mit L ausgewählt aus

$-\text{C(O)-NH-}$, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ oder $-\text{S(O)}_2\text{-}$

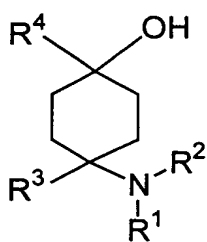
mit R^9 ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe H bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

10 R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

15 mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 und mit R^7 ausgewählt aus

Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25 mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

30 mit L ausgewählt aus

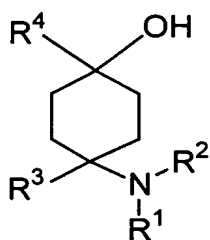
$-\text{C(O)-NH-}$, $-\text{NH-C(O)-}$, $-\text{C(O)-O-}$, $-\text{O-C(O)-}$, $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ oder $-\text{S(O)}_2\text{-}$

mit R^9 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe J bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit R⁶ ausgewählt aus

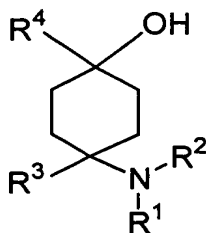
C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen-sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind nachfolgend als Substanzgruppe K bezeichnete substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = O$ oder S ,

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Bezüglich der Substanzgruppen A, D, E, H, J oder K ist es dabei bevorzugt, wenn

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

5 Bezüglich der Substanzgruppen C oder G ist es dabei bevorzugt, wenn

10 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} —Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

vorzugsweise

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} —Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

insbesondere

20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl.

25 Bezüglich der Substanzgruppen B oder F ist es dabei bevorzugt, wenn

R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

30 mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

5 R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

Bezüglich der Substanzgruppen A, B, C, H, J oder K ist es dabei bevorzugt, wenn

10 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

15 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20 insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

25 Bezüglich der Substanzgruppen D oder G ist es dabei bevorzugt, wenn

R^3 ausgewählt ist aus Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

30

vorzugsweise

R³ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

5 insbesondere

R³ ausgewählt ist aus Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

10 Bezüglich der Substanzgruppen E oder F ist es dabei bevorzugt, wenn

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl;

vorzugsweise

15 R³ ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

20 R³ ausgewählt ist aus Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Bezüglich der Substanzgruppen A bis G ist es dabei bevorzugt, wenn

25 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; ; oder -R⁸-L-R⁹

vorzugsweise

30 R⁴ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder

Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; ; oder -R⁸-L-R⁹,

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

R^8 ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$ oder $-S(O)_2-$,

und/oder R^9 ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert

insbesondere

R^8 ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

L ausgewählt aus



und R^9 ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

Bezüglich der Substanzgruppen A bis G ist es ebenfalls eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$, S oder H_2 ,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S ,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R^6 ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

vorzugsweise

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

insbesondere

H, CH₃ und C₂H₅.

15 Und es ist bezüglich der vorstehenden Ausführungsform dann auch bevorzugt, wenn

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

vorzugsweise

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

25

30

insbesondere

R^7 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Bezüglich der Substanzgruppe H ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

R^4 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl,

Benzothiazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$; ; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

5 mit Y = H₂.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

10 R⁶ ausgewählt ist aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

15 H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

20 H, CH₃ und C₂H₅

und/oder

25 R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

30 vorzugsweise

R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

Und es ist weiter bezüglich der vorstehenden Ausführungsform dann auch bevorzugt, wenn

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder

Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphthenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

10

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

20

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert

insbesondere

25

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

30

L ausgewählt aus

-S(O)₂-

und R⁹ ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

Bezüglich der Substanzgruppe J ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$ oder $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

R^6 ausgewählt ist aus

$\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

$\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

$\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$ und $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$

und/oder

R⁷ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

5

10

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

insbesondere

20

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

25

Bezüglich der Substanzgruppe K ist es eine bevorzugte Ausführungsform, wenn

R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = O

30

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷,

mit $Y = O$

insbesondere

5 R^4 ausgewählt ist aus $-C(Y)R^7$ oder $-C(Y)-CH_2R^7$,

mit $Y = O$.

Bezüglich der vorstehenden Ausführungsform ist es dann auch bevorzugt, wenn

10

R^7 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

15

R^7 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

20

25

insbesondere

R^7 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform aller vorstehend aufgeführten Substanzgruppen sind die erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanole ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- 5 • 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem
- 10 entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol
- 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
- 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
- 1-(1-Benzolsulfonyl-1H-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
- 15 • 1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol
- 1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen

20 Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich

25 als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanol in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere

30 oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanol gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte 4-Amino-Cyclohexanolderivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanole verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 4-Aminocyclohexanol noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanol als reines Diastereomer und/oder Enantiomer,

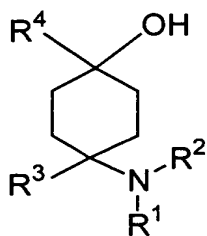
als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße substituierte 4-Amino-Cyclohexanolderivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß der allgemeinen Formel I in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, spielt der ORL1-Rezeptor neben der Funktion im Schmerzgeschehen noch in einer Vielzahl anderer physiologischer Prozesse insbesondere von medizinisch relevanter Bedeutung eine Rolle.

Daher ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-$

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

25

in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder
Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze,
insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von
Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie,
Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen,
Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugerscheinungen,
Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -ab-
hängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen,
Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit,
mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht,

30

lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anästhetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.

5

Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes substituiertes 4-Aminocyclohexanol als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt und/oder neben dem substituierten 4-Aminocyclohexanol noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, verwendet wird.

10



Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanols oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

15

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanole wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

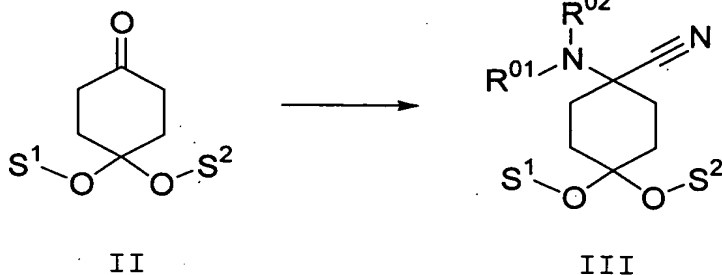


Insbesondere geeignet ist dabei ein Verfahren mit folgenden Schritten:

25

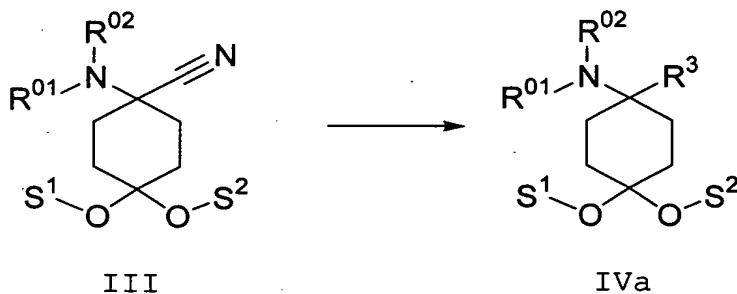
- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;

30



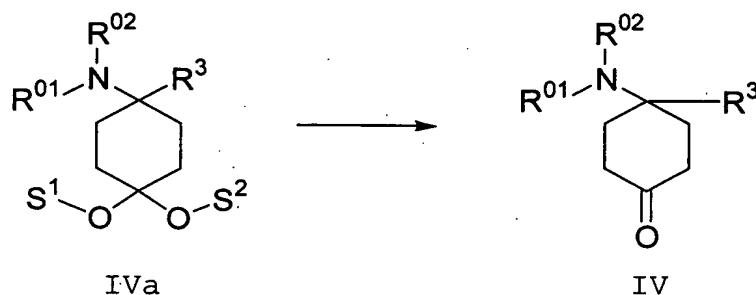
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- 10 b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R³ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



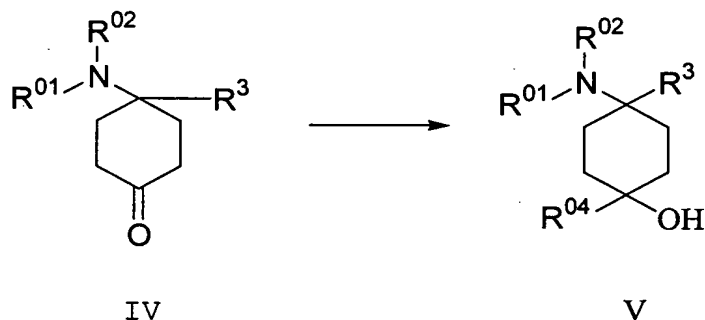
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S¹ und S² abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^{04} umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{05}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{05} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O$, S oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

10

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

15

mit R^9 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

Besonders bevorzugt ist es bei vorstehenden Verfahren, wenn die Schutzgruppen am H bei R^{01} , R^{02} , R^{04} und/oder R^{05} ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

25

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

30

Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

5

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) oder synthetisiert.

10

Die Analytik erfolgte über NMR-Spektroskopie, gegebenenfalls in Kombination mit anderen analytischen Verfahren wie Dünnschichtchromatographie, Massenspektrometrie oder HPLC.

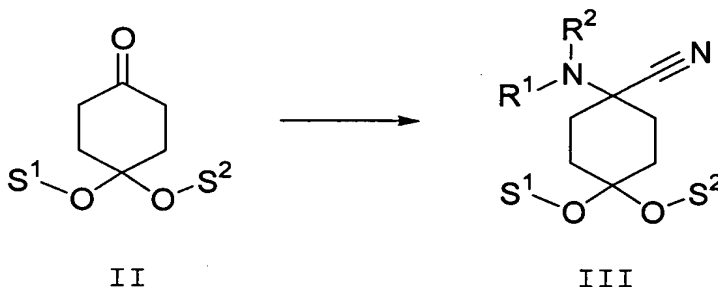
Beispiel 1

15

Allgemeine Möglichkeit der Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen

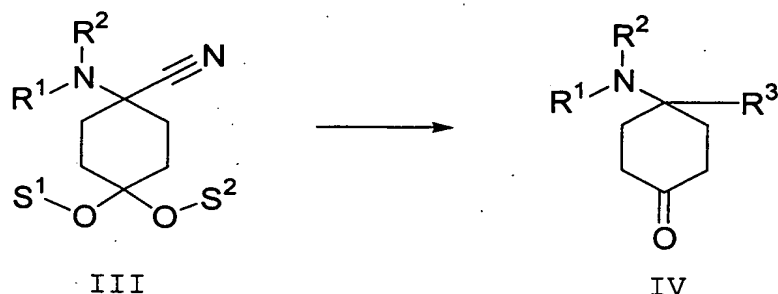
Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt ausgehend von einem geeignet als beispielsweise Monoacetal geschützten Cyclohexan-1,4-dion II. Durch Umsetzung mit Kaliumcyanid in Gegenwart eines sekundären Amins wird ein geschütztes N-substituiertes 1-Amino-4-oxo-cyclohexanarbonitrilderivat III erhalten.

20

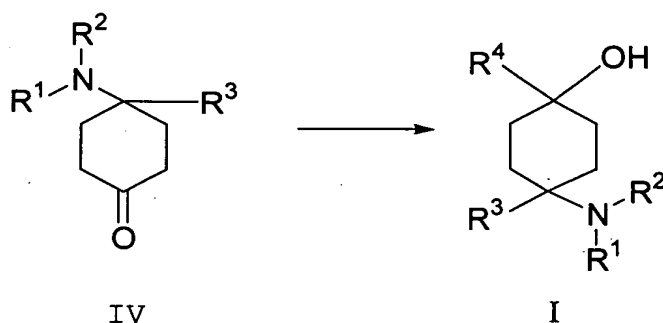


25

Die Umsetzung des Aminonitrils III mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, bewirkt eine Substitution der Nitrilfunktion, so daß nach anschließender Abspaltung der Carbonylschutzgruppe ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat IV erhalten wird.



Intermediate des Typs IV können schließlich durch Addition metallorganischer Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, in erfindungsgemäße 4-Aminocyclohexanole I überführt werden.



Beispiel 2

Messung der ORL1-Bindung

Die 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 μg Membranprotein je 200 μl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei

Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als K_i -Wert angegeben.

5 Von jedem der nachfolgenden Beispiele 4 bis 12 wurde gemäß den angegebenen molekularpharmakologischen Untersuchungen die Affinität zum ORL1-Rezeptor bestimmt. Die entsprechenden K_i -Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

10 Tabelle 1: Daten des ORL1-Bindungsassays

Beispiel	K_i (nM)
4	4,4
5	1,2
6	9,0
7	24
8	7,2
9	12
10	110
11	66
12	430

Beispiel 3

Analgesieprüfung im Tail-Flick Test an der Maus



20

25

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Brennstrahl (Tail-flick) Test an der Maus nach der Methode von D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941) untersucht. Dazu wurden NMRI-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 20 - 24 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick Typ 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 3 - 5 Sekunden betrug. Vor Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung wurden die Tiere innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzmessung wurde 20,

40 und 60 min nach intravenöser Gabe durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% MPE) bestimmt nach folgender Formel:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

5

Dabei ist die T_0 die Latenzzeit vor und T_1 die Latenzzeit nach Substanzapplikation, T_2 ist die maximale Expositionszeit (12 sec).

10

Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung in 3 - 5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und die ED_{50} -Werte mit Hilfe der Regressionsanalyse bestimmt. Die ED_{50} -Berechnung erfolgte im Wirkmaximum 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.

15

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel	% MPE	ED_{50}
Nr.	(Dosierung in mg/kg intravenös)	mg/kg intravenös
4		0,009
5		0,01 – 0,001
6		0,001
7		
8		
9		
10		
11		
12		

20

Beispiel 4

4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol

200 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on wurden vorgelegt, nacheinander 1,68 l wässrige Dimethylaminlösung (40 Volumenprozent), 200 ml Methanol, 200 g Kaliumcyanid und 303 g Dimethylamin Hydrochlorid zugegeben und die Reaktionsmischung für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wurde viermal mit je 800 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte zunächst eingeeengt und mit 500 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 265 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril als weißer Feststoff erhalten.

30 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril wurden in 300 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, unter Stickstoffatmosphäre 143 ml 2,0 molare Phenylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 100 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe Dimethyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin (34,5 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 48 Stunden mit einem Gemisch aus 83 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 48 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von 100 ml Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 18,8 g 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon erhalten.

21 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran wurden vorgelegt und 3,83 g 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur

Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 15 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, dreimal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol (5,75 g) als braunes Öl erhalten, das mit Diethylether/Hexan (V:V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Es wurden 1,71 g 4-Dimethylamino-1-phenethyl-4-phenylcyclohexanol als gelbe Kristalle erhalten, die, in 6,8 ml 2-Butanon gelöst, durch Umsetzung mit 26 µl Wasser und 366 µl Chlortrimethylsilan, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration in 838 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt wurden.

Beispiel 5

4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol

38 ml 1,0 molare 4-Chlorphenylmagnesiumchloridlösung in Diethylether wurden vorgelegt und 4,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril, gelöst in 60 ml Diethylether, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 30 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die ätherische Phase nacheinander mit 30 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe [8-(4-Chlorphenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (4,18 g) wurde ohne weitere Aufreinigung zunächst für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 10 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 6,0 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt und dann drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von konz. Ammoniaklösung (25 Massenprozent) basisch gestellt, dreimal mit je 500 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Diethylether-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von

Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 3,84 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon als braunes Öl erhalten.

17 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran wurden vorgelegt und 3,50 g 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 25 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (4,54 g) wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen, dreimal mit je 40 ml Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die Dichlormethan-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 1,77 g eines gelben Harzes erhalten, das mit Diethylether/Hexan (V:V = 2:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Die erhaltenen 417 mg 4-(4-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden, gelöst in 4,8 ml 2-Butanon, durch Umsetzung mit 162 µl Chlortrimethylsilan und 12 µl Wasser, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration, Diethylether-Wäsche und Vakuumtrocknung in 416 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt.

Beispiel 6

4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol

26,6 g 4-Bromiodbenzol wurden in 150 ml Diethylether p.a. vorgelegt und bei Raumtemperatur 47 ml 2,0 molarer Isopropylmagnesiumchloridlösung zugetropft. Nach einer weiteren Stunde wurden 18 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril, gelöst in 250 ml Diethylether, zugetropft und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 20 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene

Rohprodukt (21,8 g) wurde mit Diethylether an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 7,49 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol als farblose Flüssigkeit erhalten.

7,48 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden in 30 ml Diisopropylether und 10 ml Diethylether gelöst und vier Tage mit 13 ml viermolarer Salzsäure gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Die erhaltenen 5,02 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon wurden, gelöst in 22 ml

Tetrahydrofuran, unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur zu 18 ml 1,0 molarer Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugetropft und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 28 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (5,83 g) wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen, dreimal mit je 40 ml Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert und die vereinigten Extrakte zweimal mit je 40 ml Dichlormethan gewaschen. Die

Dichlormethan-Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 3,66 g eines hellbraunen Harzes erhalten, das mit Diethylether/Hexan (V:V = 2:1) an Kieselgel chromatographiert wurde. Die erhaltenen 1,38 g 4-(4-Bromphenyl)-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden, gelöst in 20 ml 2-Butanon, durch Umsetzung mit 474 µl Chlortrimethylsilan und 34 µl Wasser, Rühren über Nacht mit anschließender Filtration, Diethylether-Wäsche und Vakuumtrocknung in 1,47 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt.

Beispiel 7

4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von N-Methylindol (400 mg, 3,05 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter einem Argonstrom auf -5°C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (3,65 mmol, 2,15 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0°C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0°C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (662 mg, 3,05 mmol) in trockenem THF (5 ml) bei 0°C zugetropft. Die Mischung wird 15 Minuten bei 0°C und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 318 mg 4-Dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von $163 - 165^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Beispiel 8

1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[b]thiophen (400 mg, 2,98 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter einem Argonstrom auf -5°C gekühlt. Danach wurde vorsichtig *tert*-Butyllithium (3,58 mmol, 2,11 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0°C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0°C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (648 mg, 2,98 mmol) in trockenem THF (5 ml) bei 0°C zugetropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0°C und anschließend sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 1:1). Es wurden 345 mg 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von $183 - 185^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Beispiel 9

1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von 3-Brom-1-benzo[b]thiophen (1,00 g, 4,69 mmol) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde unter einem Argonstrom auf -78°C gekühlt. Danach wurde *n*-Butyllithium (5,63 mmol, 3,52 ml einer 15 massenprozentigen. Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von -75°C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei -78°C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (1,02 g, 4,69 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 ml) bei -78°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden -78°C gerührt und anschließend innerhalb von ca. zehn Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 445 mg 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von $176 - 178^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Beispiel 10

1-(1-Benzolsulfonyl-1H-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von 1-Benzolsulfonyl-1H-indol (600 mg, 2,33 mmol) in trockenem THF (30 ml) wurde unter einem Argonstrom auf -5°C gekühlt. Danach wurde *n*-Butyllithium (2,79 mmol, 1,75 ml einer 1,6 molaren Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0°C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0°C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (493 mg, 2,33 mmol) in trockenem THF (8 ml) bei 0°C zugetropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0°C und anschließend drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 1:1).

Es wurden 232 mg 1-(1-Benzolsulfonyl-1H-indol-2-yl)-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 173 – 176 °C erhalten.

Beispiel 11

1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[b]furan (1,50 g, 12,7 mmol) in trockenem THF (50 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –8 °C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (15,2 mmol, 10,2 ml einer 1,5 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –5 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zweieinhalb Stunden bei –5 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (2,76 g, 12,7 mmol) in trockenem THF (15 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei 0 °C und anschließend vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 1,02 g 1-Benzofuran-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 134 – 137 °C erhalten.

Beispiel 12

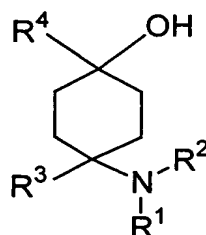
1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol

Eine Lösung von Benzothiazol (622 mg, 4,60 mmol) in trockenem THF (30 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –85 °C gekühlt. Danach wurde *n*-Butyllithium (5,52 mmol, 3,45 ml einer 1,6 molaren Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –78 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung neunzig Minuten bei –80 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (1,00 g, 4,61 mmol) in trockenem THF (8 ml) bei –80 °C zugetropft. Die Mischung wurde 30 Minuten bei –80 °C und anschließend drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V:V = 7:3). Es wurden 746 mg 1-Benzothiazol-2-yl-4-dimethylamino-4-phenylcyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 155 – 157 °C erhalten.

Patentansprüche

1. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

5

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

10

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

25

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R^3 = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R^4 = Phenyl oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

$R^6 = \text{H}$, C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

$R^7 = \text{H}$, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

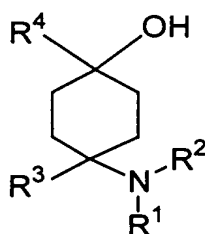
R^1 und R^2 nicht beide unabhängig voneinander C_{1-5} -Alkyl sind,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und $R^4 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Phenyl

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

2. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-C_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

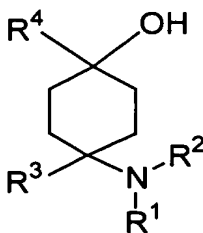
mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R³ = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R⁴ = -CH₂-CH₂-Phenyl

die Reste R¹ und R² nicht zusammen einen Ring bilden und (CH₂)₅ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

3. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O- C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

5

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

15

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

20

mit Y = H₂,

R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

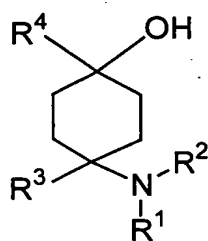
25

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

30

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

4. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-$

CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

5

mit R^6 ausgewählt aus

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

und mit R^7 ausgewählt aus

15

H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

20

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

25

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{S}(\text{O})_2-$,

mit R^9 ausgewählt aus

30

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

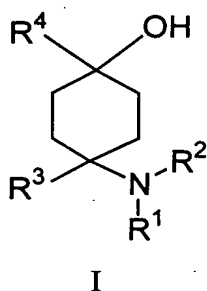
mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 2) wenn R^3 = Thiophenyl, substituiert oder unsubstituiert, und R^4 = $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Phenyl}$

die Reste R^1 und R^2 nicht zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

5. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit $Y = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O- C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit der Maßgabe, daß,

- (Disclaimer-Gruppe 1) wenn R³ = Phenyl, substituiert oder unsubstituiert, ist und R⁴ = Phenyl oder -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit Y = H₂,

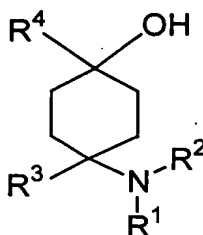
R⁶ = H, C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert und/oder

R⁷ = H, Cycloalkyl oder Phenyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeuten,

R¹ und R² nicht beide unabhängig voneinander C₁₋₅-Alkyl sind,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

6. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und
 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus Aryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O-$

C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

5

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

15

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

20

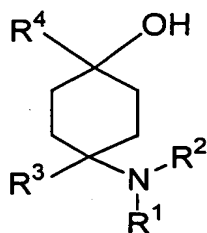
Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie
in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von
Säuren oder Kationen.

25

7. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

30



I

, worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

10 R^3 ausgewählt ist aus Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15 R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C(Y)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8\text{-L-R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

20 mit R^6 ausgewählt aus

25 H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O- C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

30 H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

5

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

mit R⁹ ausgewählt aus

10

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

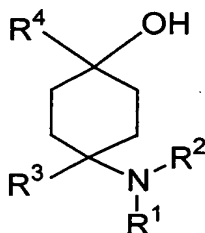


in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

15

8. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,

20



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl

25

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und
5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^5\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,
10 jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 R^3 ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6$ -
20 CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

25 mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 und mit R^7 ausgewählt aus

Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

10

mit R⁹ ausgewählt aus

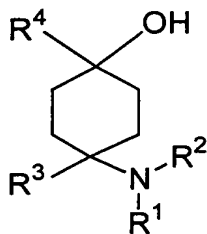
Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

20

9. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

25

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder

CH_2R^7 , $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H , C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{S}(\text{O})_2-$

mit R^9 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form der Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form der Säuren oder Basen sowie in Form der Salze,

26. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß

5 R^6 ausgewählt ist aus

$C(O)O-C_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 vorzugsweise

$C(O)O-C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 insbesondere

$C(O)O-CH_3$ und $C(O)O-C_2H_5$

und/oder

20 R^7 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

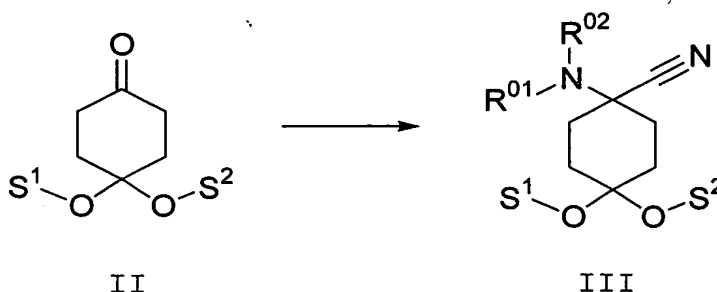
vorzugsweise

25 R^7 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder
30 Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Schwierigkeiten (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anästhetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese und/oder Anxiolyse.

34. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 mit folgenden Schritten:

- b. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

5

H, CH₃ und C₂H₅

und/oder

10

R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl,
Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl,
Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-
Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl,
Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder
Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

15

vorzugsweise

20

R⁷ ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl,
Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert;

25

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder
Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

30

24. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 22, dadurch
gekennzeichnet, daß

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷

mit R⁶ ausgewählt aus

C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

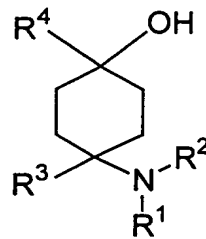
und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie

in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10. Substituierte 4-Aminocyclohexanole der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R^4 ausgewählt ist aus $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

5 mit $Y = O$ oder S ,

und mit R^7 ausgewählt aus

10 H ; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie
15 in Form ihrerer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

11. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1, 4, 5, 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß

20 R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H ; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

25 oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

30 mit R^5 ausgewählt aus H ; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} —Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

5

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

10

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

15 12. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 3 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} —Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder

20

mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

vorzugsweise

25

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} —Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

30

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl.

13. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 2 oder 6,
dadurch gekennzeichnet, daß

5 R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt,
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert,

10 vorzugsweise

R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

15 insbesondere

R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

14. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3, 8, 9
20 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß

25 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl,
Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl,
Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

30 R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl,
Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder
Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

5 15. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 4 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß


10 R³ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

 vorzugsweise

15 R³ ausgewählt ist aus Thiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

20 R³ ausgewählt ist aus Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

 25 16. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R³ ausgewählt ist aus Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl;

vorzugsweise

30 R³ ausgewählt ist aus Phenyl oder Naphthyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

17. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-R^8-L-R^9$

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-R^8-L-R^9$

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-R^8-L-R^9$.

18. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl,
Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder
Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl,
Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl,
Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,
Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl,
Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl,
Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder
Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl,
Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl,
Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$ oder $-S(O)_2-$,

5 und/oder R^9 ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert

10

insbesondere

R^8 ausgewählt ist aus

15

Indolyl, unsubstituiert,

L ausgewählt aus

$-S(O)_2-$

20

und R^9 ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

25

19. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-$
 $CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-$
30 $C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S ,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$.

20. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß

R^6 ausgewählt ist aus

H , C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H , C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

H , CH_3 und C_2H_5 .

21. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß

R^7 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R^7 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^7 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

22. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$; oder $-\text{R}^8-\text{L}-\text{R}^9$

mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

vorzugsweise

5 R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

10 mit $\text{Y} = \text{H}_2$,

15 insbesondere

20 R^4 ausgewählt ist aus Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzothiazolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$,

25 mit $\text{Y} = \text{H}_2$.

23. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß

30 R^6 ausgewählt ist aus

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

5 Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert

insbesondere

10

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

15

L ausgewählt aus

-S(O)₂-

und R⁹ ausgewählt ist aus

20

Phenyl unsubstituiert.

25. Substituierte 4-Aminocyclohexanole gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß

25

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷ oder -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷

vorzugsweise

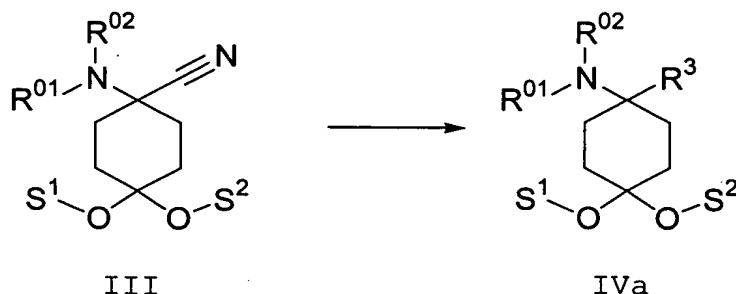
30

R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷ oder -CHR⁶-CH₂R⁷,

insbesondere

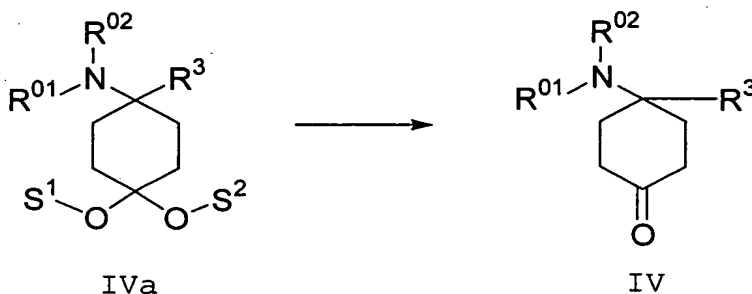
R⁴ ausgewählt ist aus -CHR⁶R⁷.

- d. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall-R³ umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



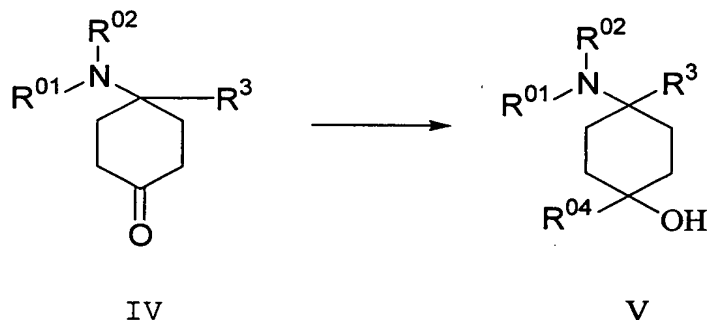
gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- e. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S¹ und S² abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R⁰¹ und/oder R⁰² und/oder R⁰⁶ = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- e. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^{04} umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{05}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten;

mit R^{05} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

mit R^6 ausgewählt aus

H, C_{1-7} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R^7 ausgewählt aus

H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

$-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-O-C(O)-$, $-O-$, $-S-$ oder $-S(O)_2-$

mit R⁹ ausgewählt aus

5 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

und S¹ und S² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

- 10 35. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanols gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppen am H bei R⁰¹, R⁰², R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanole, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung
5 von substituierten 4-Aminocyclohexanolen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung diverser Indikationen, insbesondere von Schmerz.



Creation date: 01-28-2004
Indexing Officer: AAHMED5 - AYDERUS AHMED
Team: OIPEBackFileIndexing
Dossier: 10759942

Legal Date: 01-16-2004

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	1
2	SPEC	10
3	CLM	5
4	ABST	1
5	DRW	3
6	OATH	6
7	WFEE	1
8	WFEE	1

Total number of pages: 28

Remarks:

Order of re-scan issued on